

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 1 月 8 日 (08.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/002474 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/4035, A61P
3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 27/02, 43/00

0002 東京都 文京区 小石川 3-1-3 キッセイ薬品工
業株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008084

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 26 日 (26.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-189559 2002 年 6 月 28 日 (28.06.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセ
イ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野
1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 御子柴 今雄
(MIKOSHIBA, Imao) [JP/JP]; 〒112-0002 東京都 文京
区 小石川 3-1-3 キッセイ薬品工業株式会社 東京本
社内 Tokyo (JP). 鈴木 久雄 (SUZUKI, Hisao) [JP/JP]; 〒
399-8101 長野県 南安曇郡 三郷村 大字明盛 7 7 8-1
Nagano (JP). 清野 雄治 (KIYONO, Yuji) [JP/JP]; 〒112-

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRUG COMPOSITION FOR PREVENTION OR INHIBITION OF ADVANCE OF DIABETIC COMPLICATION

(54) 発明の名称: 糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物

(57) Abstract: A drug composition capable of attaining a good state of blood sugar control so as to enable correcting postprandial high blood sugar levels or high blood sugar levels at early fasting time. In particular, a drug composition for prevention or inhibition of advance of diabetic complications to be taken before meals, comprising 5 to 45 mg, in terms of one-time dose, of mitiglinide or its pharmacologically acceptable salt or a hydrate thereof (e.g., mitiglinide calcium salt hydrate). The drug composition is highly useful for the prevention or inhibition of advance of, for example, diabetic microangio complications and arteriosclerosis because the ratio of occurrence of side effects, such as low blood sugar level symptom and gastrointestinal tract disorder, is low.

(57) 要約: 本発明は、良好な血糖コントロール状態を達成し、食後高血糖や早期空腹時高血糖を是正させることができる医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、単回投与量としてミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物(例えば、ミチグリニドカルシウム塩水和物)を5~45mg含有する、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止のための食前投与用医薬組成物であり、低血糖症状や消化管障害の副作用発現率が低値であるため、例えば、糖尿病性細小血管合併症や動脈硬化性疾患の予防又は進展阻止に極めて有用である。

WO 2004/002474 A1

明細書

糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物

5 〔技術分野〕

本発明は、ミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物を含有し、食前投与用に調製された、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物に関するものである。また、本発明は、ミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物を食前投与することからなる、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止方法、並びに糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物を製造するための、ミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物の使用に関するものである。

〔背景技術〕

15 糖尿病性合併症は、主には長年に亘る慢性の軽度から重度の高血糖の結果起こる慢性合併症である。軽度の高血糖としては、耐糖能異常（I G T）や空腹時血糖異常（I F G）が挙げられるが、このような症状が進展して糖尿病に至る。これらに付随して発症する糖尿病性合併症としては、例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害等の糖尿病性細小血管合併症、及び虚

20 血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症等の動脈硬化性疾患が挙げられる。

糖尿病は、1型糖尿病（以前は若年発症型糖尿病やインスリン依存型糖尿病（I D D M）と呼称）、2型糖尿病（以前は成人発症型糖尿病やインスリン非依存型糖尿病（N I D D M）と呼称）、その他の特定の機序・疾患による糖尿病や妊娠糖尿病に大別される。糖尿病との判定は、他日に実施のいずれかの両

25 検査結果において、1）随時血糖値200mg/dL以上が確認された場合、2）早朝空腹時血糖（F P G）126mg/dL以上が確認された場合、又は3）75g糖負荷試験で2時間値200mg/dL以上が確認された場合の症例等に対して行われる。尚、H b A_{1c}値が6.5%以上である場合には、1回の

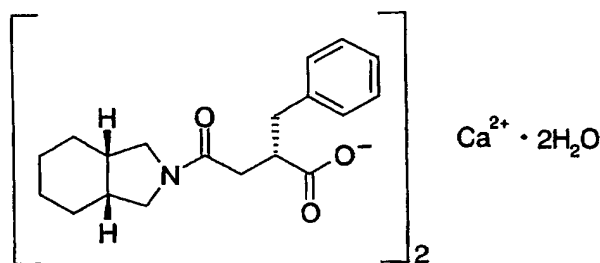
検査結果でこれらのいずれかの結果が確認されれば糖尿病と判定される。他方、耐糖能異常（IGT）や空腹時血糖異常（IFG）はこれらには属さない境界域の病態である。耐糖能異常（IGT）は、早朝空腹時血糖（FPG）が126 mg/dL未満であり、且つ75 g糖負荷試験で2時間値140～199 mg/dLの場合に判定され、空腹時血糖異常（IFG）は早朝空腹時血糖（FPG）が110～125 mg/dLであり、且つ75 g糖負荷試験で2時間値140 mg/dL未満の場合に判定される（下記文献1参照）。

これらの糖尿病患者の治療目標として血糖コントロールが掲げられており、良好な血糖コントロール状態の維持等により、健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持や健康な人と変わらない寿命の確保を行い、更には糖尿病性病性細小血管合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害等）及び動脈硬化性疾患（虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症等）の発症や進展の阻止を行うことを目的とする。また、耐糖能異常（IGT）や空腹時血糖異常（IFG）の患者においてもそれに準じた生活習慣の改善が推奨される。上記血糖コントロールの主要な判定指標としてはHbA_{1c}値が用いられており、望ましくはHbA_{1c}値が7%以下、更に望ましくは6.5%未満の状態が目標とされている。また、食後2時間血糖値や空腹時血糖値がHbA_{1c}値の補強指標として示されており、食後2時間血糖では200 mg/dL未満が、また空腹時血糖では100～140 mg/dLが目標値とされている（下記文献2及び3参照）。

最近の2型糖尿病に関する英国の大規模臨床研究において、糖尿病及び糖尿病性病性合併症の治療又は進展阻止において血糖コントロールの重要性が確認されている。例えば、HbA_{1c}値の0.9%の低下により糖尿病に関連した死亡率が10%減少した他、心筋梗塞が16%減少し、また細小血管合併症が25%と顕著に減少したことが報告されており、糖尿病性病性合併症の発症や進展に対して奏効している（下記文献4参照）。更には、HbA_{1c}値が7.5%を超えると顕性糖尿病性病性腎症の発症頻度が高値となることや、空腹時血糖値が140 mg/dL以上の症例では糖尿病性病性網膜症が高頻度に発症することが報告されている。

このように、糖尿病や糖尿病性合併症の予防又は進展阻止には血糖コントロールが重要であるが、良好な血糖コントロール状態を維持するには、使用する薬物の種類、作用、体内動態などにより、綿密な投薬計画の下に、適切な用量、用法で投薬することが必要である。そして、血糖コントロールにおいて留意すべき点は、遷延性の低血糖を生じさせず、食後及び空腹時血糖値を始め、日内の血糖値を確実にコントロールすることである。

ミチグリニドカルシウム塩水和物（化学名：(+)-monocalcium bis[(2S, 3a, 7a-cis)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isoindolinebutyrate] dihydrate) は下記の化学構造式を有する速効短時間型インスリン分泌促進薬であり、食後の高血糖状態の是正する薬剤として期待される化合物であることが知られている（下記文献5参照）。しかしながら、ミチグリニドの体内動態、血糖コントロールのための使用方法等については全く報告されていない。



また、ミチグリニドカルシウム塩水和物を有効成分として含有する速放性の製剤についても報告されている（下記文献6参照）が、単なる速放性の製剤であり、ミチグリニドの体内動態やその血糖コントロールに対する使用に基づいて処方されたものではない。

文献1：社団法人日本糖尿病学会編，「糖尿病治療ガイド2002-2003」，第1版，株式会社文光堂，2002年5月9日，p.14-15；

文献2：社団法人日本糖尿病学会編，「糖尿病治療ガイド2002-2003」，第1版，株式会社文光堂，2002年5月9日，p.18-19；

文献3：水島裕編集，「今日の治療薬 解説と便覧」，第24版，株式会社南江堂，2002年3月15日，p.297；

文献4：「ランセット（Lancet）」，1998年9月12日，第352巻，
第9131号，p.837-853；

文献5：特開平4-356459号公報

文献6：国際公開第00/71117号パンフレット

5

〔発明の開示〕

本発明者らは、ミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物の活性及び体内動態について鋭意研究を行い、好適な用量及び用法を確立し、その知見の下に調製した医薬組成物を用いて、下記の如く臨床試験を行い、ミチグリニドカルシウム塩水和物を下記の如く服用することにより、優れた血糖コントロールが実現できること、また食後高血糖を効果的に抑制することができること、更には早朝空腹時高血糖を抑制し、懸念される低血糖症状や消化管障害の発現率が低値であることを見出し、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止に極めて有効であるという知見を得、本発明を成すに至った。

15 本発明は、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止に優れた医薬組成物及びその使用方法を提供するものである。

更に詳しく述べれば、本発明者らは、HbA_{1c}値を有意に低下させるためのミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物の必要用量は単回投与量として5mg以上であること、体内動態における半減期が約

20 1. 5時間であることを見出し、その知見の下に、好適な用量及び用法について検討した結果、単回投与量として5～45mg、好ましくは5～22mgのミチグリニドカルシウム塩水和物を1日3回、毎食前（食事開始前10分以内）に、好ましくは食直前（食事開始前5分以内）に、4週間以上服用することにより、HbA_{1c}値が有意に低下し、血糖コントロールを改善することができ、

25 また低血糖症状や放屁増加などの消化管障害の発現率が低値であることを見出した。更には、食後の血糖値の上昇を顕著に抑制し、また食後2時間においても優れた血糖降下作用を発揮できる上、早朝空腹時血糖値も有意に抑制することを見出した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

即ち、本発明は、単回投与量として5～45mgのミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物を含有し、食前投与用に調製された、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物に関するものである。

5 また、本発明は、単回投与量として5～45mgのミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物を食前投与することからなる、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止方法に関するものである。

更には、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用の上記食前投与用医薬組成物を製造するための、ミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物の使用に関するものである。

10 以下に、本発明を更に詳細に説明する。

本発明において、食後高血糖とは、食後血糖（PPG）1時間値及び／又は2時間値が200mg/dL以上であることを意味し、随時血糖値や75g糖負荷試験の2時間値が200mg/dL以上であること等を含む。また、空腹時高血糖とは、早朝空腹時血糖（FPG）が126mg/dL以上であることを意味する。

15 本発明における対象患者は、糖尿病性合併症を併発している2型糖尿病患者、及び糖尿病性合併症を発症する危険性がある耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）或いは2型糖尿病の患者である。好適な症例としては、食後高血糖を呈する患者が挙げられ、空腹時高血糖を併発している食後高血糖を呈する患者にも好適である。糖尿病性合併症としては、例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害等の糖尿病性細小血管合併症、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症など）、脳血管障害（脳梗塞など）、閉塞性動脈硬化症等の動脈硬化性疾患、糖尿病性壊疽などが挙げられる。ミチグリニドの薬理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジン、フェニルアラニノールなどの有機アミン或いはアミノ酸等を挙げることができ、好ましくはカルシウム塩である。

20 尚、本発明においては有効成分としては、ミチグリニドカルシウム塩水和物が最も好ましい。良好な血糖コントロール状態を維持するには、ミチグリニド若

25

しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物を単回投与量で5～45mg経口投与することが望ましく、このように投与することにより、血糖コントロールと同時に食後血糖1時間値及び食後血糖2時間値や早朝空腹時血糖値を改善できる。単回投与量としては5～22mgが好ましく、ミチグリニ

- 5 ドカルシウム塩水和物を10～11mg用いるのが更に好ましい。投与方法は、原則食前（食事開始前10分以内）、好ましくは食直前（食事開始前5分以内）に、1日3回であり、投与期間は4週間以上が好ましい。尚、ミチグリニドカルシウム塩水和物を単回投与量10～11mg（症状を考慮して適宜増減）にて食前（食事開始前10分以内）、好ましくは食直前（食事開始前5分以内）に1日3回で4週間以上投与するのが最も好ましい。

本発明の有効成分であるミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物は、特開平4-356459号公報、特開平6-340622号公報及び特開平6-340623号公報記載の方法、又はそれらに準じた方法により容易に製造することができる。

- 15 本発明において使用される医薬組成物としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤等の経口医薬組成物を例示することができる。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、結合剤、界面活性剤、滑沢剤、流動化剤、コーティング剤、可塑剤、着色剤、香料等などの医薬品添加物と適宜混合し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

- 20 賦形剤としては、例えば、結晶セルロースなどのセルロース又はセルロース誘導体、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、シクロデキストリンなどのデンプン又はデンプン誘導体、乳糖、D-マンニトールなどの糖又は糖アルコール、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどの無機系賦形剤を挙げることができる。

結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、デキストリン、プルラ

ン、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、カ
ンテン、ゼラチン、トラガント、マクロゴールなどを挙げることができる。

界面活性剤としては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオ
キシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプ
5 ロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタ
ン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリ
ル酸ソルビタン、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫
酸ナトリウム、ラウロマクロゴールなどを挙げることができる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステア
10 リン酸マグネシウム、タルクなどを挙げることができる。

流動化剤としては、例えば、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸マグネシ
ウムなどを挙げることができる。

コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2
9 1 0、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、ポリビニルアセター
15 ルジエチルアミノアセテート、マクゴゴール 6 0 0 0、酸化チタンなどを挙げ
ることができる。

可塑剤としては、例えば、クエン酸トリエチル、トリアセチン、マクロゴー
ル 6 0 0 0などを挙げることができる。

本発明の医薬組成物においては速放化製剤が好ましく、例えば、国際公開 0
20 0 / 7 1 1 1 7 号パンフレット記載の方法又はそれに準じた方法に従い製剤化
することができる。

本発明の医薬組成物においては、有効成分としてミチグリニド若しくはその
薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物の他に、他の糖尿病性合併症治
療薬を適宜組み合わせる（配合する）こともできる。また、他の糖尿病性合併
25 症治療薬と適宜組合わせて、同時に又は間隔をずらして使用（併用）すること
もできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる糖尿病性合併症治療薬と
しては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬（エパルレスタット等）、ナトリ
ウムチャンネルアンタゴニスト（塩酸メキシレチン等）、アンジオテンシン変

- 換酵素阻害薬（塩酸イミダプリル、リシノプリル等）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ロサルタンカリウム、イルベサルタン等）等を挙げることができる。更には、同様にして血糖降下薬を適宜配合又は併用しても構わない。本発明の化合物と組み合わせて使用できる血糖降下薬としては、例えば、インスリン感受性増強薬（塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン等）、糖吸収阻害薬（ボグリボース、アカルボース、ミグリトール等）、ビグアナイド薬（塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン等）、インスリン分泌促進薬（トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリクロピラミド、グリブゾール、グリブリド／グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド等）、インスリン製剤等を挙げることができる。

〔実施例〕

本発明の内容を以下の試験例および実施例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

15

実施例 1

- ミチグリニドカルシウム塩水和物 50.0 g に結晶セルロース 275.0 g、乳糖 279.0 g、トウモロコシデンプン 100.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：L-HPC/LH-11，信越化学工業（株）製）30.0 g、ステアリン酸カルシウム 8.0 g 及び軽質無水ケイ酸（商品名：アドソリダー（登録商標）101，フロイント産業（株）製）8.0 g を混合した後、打錠機にて加圧成形して下記組成の錠剤を製造した。

主薬	10.0 mg
結晶セルロース	55.0 mg
乳糖	55.8 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6.0 mg
ステアリン酸カルシウム	1.6 mg

軽質無水ケイ酸

1. 6 mg

(合 計) 150. 0 mg

実施例 2

- 5 ミチグリニドカルシウム塩水和物 55. 0 g に結晶セルロース 275. 0 g、乳糖 274. 0 g、トウモロコシデンプン 100. 0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：L-HP C / LH-11，信越化学工業（株）製）30. 0 g、ステアリン酸カルシウム 8. 0 g 及び軽質無水ケイ酸（商品名：アドソリダー（登録商標）101，フロイント産業（株）製）8. 0 g を
- 10 混合した後、打錠機にて加圧成形して下記組成の錠剤を製造した。

主薬	11. 0 mg
結晶セルロース	55. 0 mg
乳糖	54. 8 mg
トウモロコシデンプン	20. 0 mg
15 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6. 0 mg
ステアリン酸カルシウム	1. 6 mg
軽質無水ケイ酸	1. 6 mg
(合 計)	150. 0 mg

20 試験例 1

溶出試験

第十三改正日本薬局方、溶出試験法第2パドル法に従い、試験液に日局第1液900 mLを用いて50 rpmにて、下記の錠剤につき溶出試験を実施した。

[表 1]

錠剤	試験開始20分後の溶出率 (%)
実施例 1	> 75
実施例 2	> 75

試験開始 20 分後の溶出率についての試験結果を上記表 1 に示す。実施例 1 及び 2 の錠剤は、日局第 1 液での薬物溶出性における 75% 溶出時間が 20 分以下であることが確認された。

5 実施例 3

2 型糖尿病患者に対する臨床試験

2 型糖尿病患者を対象として、実施例 1 記載の医薬組成物を用いて、以下の条件にて臨床試験を行った。

選択基準：食事療法により十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病、

- 10 更に詳しくは、食事療法を服薬開始日の 8 週間以上前より実施しており、2 回の HbA_{1c} 値の測定結果が何れも 6.5% 以上であり、且つ食後血糖 (PPG) 1 時間値又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上の患者

治験薬剤と投与方法：①ミチグリニドカルシウム塩水和物 10 mg を含有する錠剤、②ボグリボース (化学名：(+)-1L-[1(OH), 2, 4, 5/3]-5-[2-hydroxy-1-

- 15 (hydroxymethyl)ethyl]amino-1-*C*-(hydroxymethyl)-1, 2, 3, 4-cyclohexaneterol) 0.2 mg を含有する錠剤、③有効成分を含有しないミチグリニドカルシウム塩水和物のプラセボ錠、及び④有効成分を含有しないボグリボースのプラセボ錠から選択される下記の組み合わせ (各 1 錠) を 1 日 3 回毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に経口投与した。

- 20 本願発明群：①+④

陽性対照群：②+③

陽性対照群：③+④

投与期間：12 週間

- 25 観察項目：下記の各項目につき、投与開始前、投与開始一定期間後及び投与終了時に測定してその変化量を算出し、又は副作用の発現率を算出し、評価した。

(1) HbA_{1c} 値の変化量

[表 2]

投与群	平均値 (%)			
	4 週後	8 週後	12 週後	最終評価時
本願発明群	-0.30	-0.46	-0.46	-0.44
陽性対照群	-0.14	-0.14	-0.11	-0.11
プラセボ群	0.02	0.14	0.22	0.21

HbA_{1c}値の変化量の試験結果を上記表2に示す。ミチグリニドカルシウム塩水和物は、陽性対照であるボグリボース及びプラセボに比して投与後4週間から有意にHbA_{1c}値を低下させ、またボグリボースはプラセボに比して有意にHbA_{1c}値を低下させた。以上の結果から、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、強力なHbA_{1c}値の低下作用を示し、優れた血糖コントロール状態の改善効果を有していることが確認された。

(2) 早朝空腹時血糖 (FPG) の変化量

[表3]

投与群	平均値 (mg/dL)
本願発明群	-8.0
陽性対照群	0.5
プラセボ群	7.1

早朝空腹時血糖 (FPG) の変化量の試験結果を上記表3に示す (尚、表中の平均値は最終評価時における数値である)。ミチグリニドカルシウム塩水和物は、陽性対照であるボグリボース及びプラセボに比して有意に早朝空腹時血糖 (FPG) を低下させた。それ故、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、強力な早朝空腹時血糖 (FPG) の低下作用を示すことが確認された。

(3) 食後血糖 (PPG) 1時間値及び2時間時の変化量

[表4]

投与群	平均値 (mg / d L)	
	食後血糖 1 時間値	食後血糖 2 時間値
本願発明群	- 5 3 . 1	- 5 0 . 1
陽性対照群	- 2 4 . 8	- 5 . 1
プラセボ群	7 . 1	9 . 9

食後血糖 (P P G) 1 時間値及び 2 時間時の変化量の試験結果を上記表 4 に示す (尚、表中の平均値は最終評価時における数値である)。ミチグリニドカルシウム塩水和物は、陽性対照であるボグリボース及びプラセボに比して有意に食後血糖 (P P G) 1 時間値及び 2 時間時を低下させた。それ故、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、強力な食後血糖 (P P G) の低下作用を示すことが確認された。

(4) 低血糖症状・消化管障害の副作用発現率

[表 5]

投与群	発現率 (%)	
	低血糖症状	消化管障害
本願発明群	2 . 0	1 7 . 6
陽性対照群	4 . 5	2 4 . 5
プラセボ群	2 . 9	1 6 . 7

低血糖症状・消化管障害の副作用発現率の試験結果を上記表 5 に示す。ミチグリニドカルシウム塩水和物は、陽性対照であるボグリボースに比して低血糖症状及び放屁増加等の消化管障害の発現率を減少させた。それ故、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、これら副作用の発現率が低く、安全性の高い薬剤であることが確認された。

実施例 4

投与時期に関する臨床試験

健康成人男子を対象とし、食事摂取前の投与時期について検討した。治験薬剤はミチグリニドカルシウム塩水和物 10 mg を含有する錠剤又はプラセボ錠であり、ミチグリニドカルシウム塩水和物 10 mg を含有する錠剤は食事開始前 0.5 分、5 分、10 分又は 30 分に服用し（陽性群）、プラセボ錠は食事開始前 0.5 分に服用した（プラセボ群）。服用後、食事開始時に血糖値を測定し、評価した。

[表 6]

投与群	投与時期	平均値 (mg / dL)
陽性群	食事開始前 0.5 分	87.0
	食事開始前 5 分	83.8
	食事開始前 10 分	84.2
	食事開始前 30 分	55.7
プラセボ群	食事開始前 0.5 分	85.6

- 10 その試験結果を上記表 6 に示す。ミチグリニドカルシウム塩水和物は、食事開始前 10 分以内に服用した場合は良好な血糖値を維持できるが、食事開始前 30 分に服用した場合は顕著に血糖値が低下した。それ故、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、食事開始前 10 分以内に服用することにより低血糖の危険性を回避することができることが確認された。また、服薬コンプライアンスの
- 15 観点から食事開始前 5 分以内の服用が好まれた。

[産業上の利用可能性]

- 本発明により、良好な血糖コントロール状態を達成し、また食後高血糖や早朝空腹時高血糖を是正させることができ、更には、低血糖症状や消化管障害の
- 20 副作用の発現率が低値であり、臨床上有効な優れた糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用の医薬組成を提供することができる。

請求の範囲

1. ミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物を含有し、単回投与量が5～45mgで、食前投与用に調製された、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物。
2. 食直前投与用に調製された、請求項1記載の医薬組成物。
3. 1日3回、毎食前、4週間以上投与する、請求項1または2記載の医薬組成物。
4. 単回投与量が5～22mgである、請求項1乃至3の何れかに記載の医薬組成物。
5. 単回投与量が10～11mgであり、有効成分がミチグリニドカルシウム塩水和物である、請求項4記載の医薬組成物。
6. 日本薬局方の溶出試験による、第1液での薬物溶出性において、75%溶出時間が20分以下である、請求項1乃至5の何れかに記載の医薬組成物。
7. 糖尿病性合併症が糖尿病性細小血管合併症である、請求項1乃至6の何れかに記載の医薬組成物。
8. 糖尿病性細小血管合併症が糖尿病性網膜症である、請求項7記載の医薬組成物。
9. 糖尿病性細小血管合併症が糖尿病性腎症である、請求項7記載の医薬組成物。
10. 糖尿病性合併症が動脈硬化性疾患である、請求項1乃至6の何れかに記載の医薬組成物。
11. 単回投与量として5～45mgのミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物を食前投与することからなる、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止方法。
12. 単回投与量が5～22mgである、請求項11記載の予防又は進展阻止方法。
13. 単回投与量が10～11mgであり、有効成分がミチグリニドカルシ

ウム塩水和物である、請求項 1 2 記載の予防又は進展阻止方法。

1 4. 1 日投与回数が 3 回である、請求項 1 1 乃至 1 3 の何れかに記載の予防又は進展阻止方法。

1 5. 投与期間が 4 週間以上である、請求項 1 1 乃至 1 4 の何れかに記載の
5 予防又は進展阻止方法。

1 6. 請求項 1 乃至 1 0 の何れかに記載の医薬組成物を製造するためのミチグリニド若しくはその薬理学的に許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/08084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4035, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P13/12,
A61P27/02, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4035, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P13/12,
A61P27/02, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),
EMBASE (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 01/62295 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 August, 2001 (30.08.01), Full text; particularly, pages 10, 11 & JP 2001-316293 A Full text; particularly, Par. Nos. [0016], [0018] & AU 200134114 A & US 2003/0040490 A1 & EP 1295609 A1	1-4, 7-10, 16 5, 6
Y	EP 1179342 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 13 February, 2002 (13.02.02), Full text & WO 00/71117 A1 & AU 9938505 A & NO 200105666 A & BR 9917315 A & KR 2002015327 A & CN 1352558 A	5, 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 August, 2003 (22.08.03)

Date of mailing of the international search report
02 September, 2003 (02.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/08084

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-26292 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 25 January, 2000 (25.01.00), Full text (Family: none)	5, 6
A	Hidetada KOMATSU, "Sokko-Tanjikangata Insulin Bunpitsu Sokushinzai KAD-1229", Japanese Journal of Clinical Medicine, 1997 Nen special extra issue, Vol.55, pages 171 to 179	1-10, 16
A	Mitiglinide Calcium Hydrate, Drugs of the Future, 2000, Vol.20, No.10, pages 1034 to 1042	1-10, 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08084

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11 to 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4035, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P13/12, A61P27/02, A61P43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4035, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P13/12, A61P27/02, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 01/62295 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001. 08. 30, 全文、特に、第10頁、第11頁 & JP 2001-316293 A, 全文、特に、【0016】、【0018】段落 & AU 200134114 A & US 2003/0040490 A1 & EP 1295609 A1	1-4, 7-10, 16 5, 6
Y	EP 1179342 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002. 02. 13, 全文 & WO 00/71117 A1 & AU 9938505 A & NO 200105666 A & BR 9917315 A & KR 2002015327 A & CN 1352558 A	5, 6

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 08. 03

国際調査報告の発送日 02.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-26292 A (キッセイ薬品工業株式会社) 2000. 01. 25, 全文 (ファミリーなし)	5, 6
A	小松英忠, 速効・短時間型インスリン分泌促進剤 KAD-1229, 日本臨床, 1997年増刊号, 55巻, pp. 171-179	1-10, 16
A	Mitiglinide Calcium Hydrate, Drugs of the Future, 2000, Vol. 20, No. 10, pp. 1034-1042	1-10, 16

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 11-15 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。